

9. *Henry-Amar M., Joly F.* Late complications after Hodgkin's disease. *Ann. Oncol.* 1996; 7(4): 115—126.
10. *Ottinger H., Belka C., Kozole G.* et al. Deep venous thrombosis and pulmonary artery embolism in high-grade non Hodgkin's lymphoma: incidence, causes and prognostic relevance. *Eur. J. Haematol.* 1995; 54(3): 186—194.
11. *Henry-Amar M.* Second cancer after the treatment for Hodgkin's disease: a report from the International Database on Hodgkin's Disease. *Ann. Oncol.* 1992; 3(4): 117—128.
12. *Boivin J.F., Hutchison G.B., Zauber A.G.* et al. Incidence of second cancers in patients treated for Hodgkin's disease. *J. Natl. Cancer Inst.* 1995; 87(10): 732—741.
13. *Glanzmann C., Kaufmann P., Jenni R.* et al. Cardiac risk after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. *Radiother. Oncol.* 1998; 46(1): 51—62.
14. *Hancock S.L., Cox R.S., McDougall I.R.* Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325(9): 599—605.
15. *Várady E., Molnár Z., Schneider T., Fleischmann T.* Second malignant disease in patients under treatment for malignant lymphoma. *Orv. Hetil.* 1995; 136(43): 2323—2328.
16. *Джумабаева Б.Т.* Медиастинальные лимфосаркомы: диагностика, клиника, лечение: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2004.
17. *Stolar C.J., Garvin J.H., Rustad D.G.* et al. Residual or recurrent chest mass in pediatric Hodgkin's disease. A surgical problem? *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 1987; 9(4): 289—294.
18. *Canellos G.P.* Residual mass in lymphoma may not be residual disease. *J. Clin. Oncol.* 1988; 6: 931—933.
19. *Трахтенберг А.Х., Франк Г.А.* Злокачественные неэпителиальные опухоли легких. М.: Медицина; 1998.
20. *Вагнер Е.А., Тавровский В.М.* Ошибки, опасности и осложнения в легочной хирургии. Пермь; 1977.
21. *Шавлохов В.С., Карагюлян С.Р., Пивник А.В.* и др. Хирургическое лечение остаточных опухолей средостения и легких у больных с лимфогранулематозом и лимфосаркомой. *Рос. онкол. журн.* 2004; 3: 24—27.

Поступила 10.10.11

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

©КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 615.277.3.03:616.155.392.81+616.419-007.17-008.6

### АЗАЦИТИДИН ПРИ ОСТРОМ МИЕЛОБЛАСТНОМ ЛЕЙКОЗЕ И МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Грицаев С.В., Мартынкевич И.С., Кострома И.И.

ФГУ Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России, Санкт-Петербург

Резюме. Представлены результаты 2 рандомизированных исследований, CALGB 9221 и AZA-001, свидетельствующие о клиническом преимуществе 5-азациитидина у больных миелодиспластическим синдромом промежуточного-2 и высокого риска по IPSS по сравнению со стандартной терапией. Проанализированы данные о применении 5-азациитидина у больных миелодиспластическим синдромом с низким риском. Приведены результаты поиска клинико-лабораторных показателей, ассоциированных с вероятностью ответа на терапию 5-азациитидином.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, миелодиспластический синдром, 5-азациитидин

### AZACITIDINE FOR ACUTE MYELOID LEUKEMIA AND MYELOYDYSPLASTIC SYNDROME

*Gritsaev S.V., Martynkevich I.S., Kostroma I.I.*

*Russian Institute of Hematology and Transfusiology, St. Petersburg*

Summary. The results of two randomized studies, CALGB 9221 and AZA-001, demonstrated the clinical advantages of 5-azacitidine in patients with the intermediate-2 and high risk myelodysplastic syndrome (according to IPSS) in comparison with the standard therapy. The efficiency of 5-azacitidine in patients with low risk myelodysplastic syndrome is analyzed. Search for clinical laboratory parameters associated with the probability of response to 5-azacitidine therapy has been carried out.

Key words: acute myeloid leukemia, myelodysplastic syndrome, 5-azacitidine

Эпигенетические нарушения — один из механизмов лейкозогенеза [1—4]. В отличие от генетических aberrаций, эпигенетические повреждения

характеризуются нарушением структуры хроматина и инактивацией генов без изменений нуклеотидных последовательностей ДНК.

Эпигенетические процессы обратимы. Это свойство позволяет рассматривать их как "мишень" для медикаментозного воздействия. На сегодняшний день зарегистрированы два эпигенетических препарата: 5-азациитидин (5-Аза) (Вайдаза, "Селджен Холдингз Корпорейшн", Швейцария) и децитабин (Дакоген, "Janssen Pharmaceutica", Бельгия). Они

#### Для корреспонденции:

Грицаев Сергей Васильевич, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник клинического отделения "Гематология" ФГУ Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России. Адрес: 191024, Санкт-Петербург, 2-я Советская ул., д. 16. Телефон: +7(812) 717-54-68. E-mail: gritsaevsv@mail.ru, rniht@mail.ru.

обладают гипометилирующим свойством, что имеет принципиальное значение, так как в лейкозных клетках доминирует метилирование островков CpG промотерных областей генов-супрессоров опухоли.

Статус метилирования ДНК имеет большое значение для контроля над транскрипцией генов. Если гиперметилирование островков CpG приводит к подавлению экспрессии генов, то гипо- и неметилированное состояние ассоциировано с активной транскрипцией генов [1, 3]. Непосредственная роль метилирования в патогенезе острого миелобластного лейкоза (ОМЛ) и миелодиспластического синдрома (МДС), а также заболеваемость МДС преимущественно среди лиц пожилого возраста [5, 6] в сочетании с приемлемым профилем токсичности азануклеозидов объясняет широкое включение 5-Аза и децитабина в схемы лечения больных МДС [7].

Аналоги нуклеозидов встраиваются в ДНК и РНК (5-Аза) или только в ДНК (децитабин) и оказывают гипометилирующее и цитостатическое действие. Гипометилирующий эффект опосредован формированием необратимых связей с ДНК-метилтрансферазой (ДНМТ). Отсутствие фермента при последующем синтезе ДНК обуславливает неметилированное состояние цитозинового остатка в дочерних ДНК и приводит к реэкспрессии генов с нормализацией процессов дифференцировки, физиологического старения и апоптоза лейкозных клеток [8]. Для успешной индукции гипометилирования необходимо длительное, в течение нескольких циклов репликации, воздействие азануклеозидов на ДНК. Напротив, отмена азануклеозидов сопровождается восстановлением статуса метилирования, инактивацией генов и снижением клинического ответа. Особенности гипометилирующего действия объясняют нередкое использование в литературе термина "блокаторы ДНМТ".

5-Аза [4-амино-1-β-D-рибофуранозил-s-триазин-2(1H)-один] — аналог нуклеозида, в котором углерод в положении 5 заменен на азот. Эмпирическая формула препарата —  $C_8H_{12}N_4O_5$ , мол. масса 244,2 г/моль. 5-Аза был синтезирован как цитостатический препарат в Чехословакии в 1960 г. и проходил клиническую апробацию в США в 1970 г.

Препарат поступает в клетку с помощью нуклеозидных транспортеров hENT1 и hENT2. В отличие от децитабина, для фосфорилирования которого необходима дезоксицитидинкиназа, метаболизм 5-Аза зависит от активности уридин-цитидинкиназы. Это объясняет различие в механизмах резистентности и, как следствие, возможность смены препаратов в случае клинической неэффективности одного из них. Приблизительно 65—35% 5-Аза встраивается в РНК. Оставшаяся часть под действием фермента рибонуклеотидредуктазы метаболизируется в 5-аза-2'-дезоксицитидин, который встраивается в ДНК. Препарат выводится из организма в форме 5-азауридина через почки [1, 9].

Способность 5-Аза индуцировать дифференцировку клеток с модификацией лейкозного фенотипа *in vitro* послужила основанием для его апробации у

больных гемоглобинопатиями [10, 11]. Одновременно с увеличением продукции фетального гемоглобина и гипометилированием γ-глобулиновой цепи было отмечено улучшение клинической симптоматики. Наряду с этим при добавлении низких доз 5-Аза в культуру клеток эмбрионов мышей было обнаружено снижение частоты метилцитозинового остатка и индукция репликации ДНК. На основании этого было сделано предположение, во-первых, о роли метилирования в экспрессии генов и, во-вторых, об участии метилтрансфераз в регуляции статуса метилирования [12].

Полученные данные способствовали активному изучению 5-Аза у больных МДС. В 2004 г. 5-Аза был зарегистрирован FDA. В России 5-Аза был зарегистрирован в 2010 г. для лечения больных МДС промежуточного-2 и высокого риска по Международной шкале прогноза IPSS (International Prognostic Scoring System), ОМЛ и хронического миеломоноцитарного лейкоза (ХММОЛ).

К настоящему времени опубликованы результаты двух проспективных рандомизированных клинических исследований, CALGB 9221 и AZA-001, которые свидетельствуют о превосходстве 5-Аза над терапией поддержки и малыми дозами цитарабина [13, 14]. Схема введения 5-Аза в этих исследованиях была одинаковой: по 75 мг/м<sup>2</sup> в сутки подкожно в течение 7 последовательных дней каждые 28 дней. Одинаковым был и принцип статистической обработки данных: в обоих исследованиях анализ проводили с учетом всех больных, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата ("intention-to-treat", или "все включенные больные").

Согласно протоколу исследования CALGB 9221, больные МДС, из которых 28% имели благоприятные варианты по IPSS, были рандомизированы на 2 группы: поддерживающую терапию и 5-Аза. Предварительную оценку эффективности проводили после завершения 4-го цикла; в случае полной ремиссии проводили 3 дополнительных цикла, а при частичной ремиссии или гематологическом улучшении лечение продолжали до полной ремиссии или рецидива. При прогрессии заболевания больные из группы поддерживающей терапии могли переходить на лечение 5-Аза.

Основные результаты исследования CALGB 9221 можно сформулировать следующим образом. Во-первых, терапия 5-Аза улучшает показатели периферической крови у статистически значимого числа больных. При этом увеличивается не только количество больных, независимых от трансфузий, но и частота случаев снижения бластов (до менее 5%) в миелограмме. Все это указывает на принципиальное изменение качества ответа. В отличие от поддерживающей терапии, когда все случаи ответа были представлены гематологическим улучшением, у 23% больных, рандомизированных в группу 5-Аза, была достигнута ремиссия. Во-вторых, 5-Аза статистически значимо улучшает бессобытийную выживаемость за счет более чем двукратного уменьшения случаев трансформации в ОМЛ. При статистической

Таблица 1

## Результаты лечения больных МДС в исследовании AZA-001 (цит. по [17])

Показатель	Наилучшая терапия поддержки (n = 222)			Малые дозы Ара-Ц (n = 94)			Интенсивная химиотерапия (n = 42)		
	5-Аза (n = 117)	ТП (n = 105)	p	5-Аза (n = 45)	МДА (n = 49)	p	5-Аза (n = 17)	ИХТ (n = 25)	p
Полная ремиссия, %	12	1	0,0008	24	8	0,047	29	36	0,75
Частичная ремиссия, %	15	4	0,0058	7	4	0,67	0	4	1
Стабилизация, %	44	39	0,5	33	37	0,83	47	24	0,18
Гематологическое улучшение, %	50	31	0,0058	53	25	0,0061	35	28	0,74
Общая выживаемость, мес	21,1	11,5	0,0045	24,5	15,3	0,0006	25,1	15,7	0,51
Время до трансформации в ОМЛ, мес	15	10,1	< 0,0001	15,0	14,5	0,097	23,1	10,7	0,19
Смерть, %	45	63		44	63		53	64	
Смерть в течение первых 3 мес лечения, %	11	9		11	14		12	0	
Нейтропения 3-й/4-й степени, %	85	48		78	79		89	83	
Тромбоцитопения 3-й/4-й степени, %	71	54		85	97		75	100	
Анемия 3-й/4-й степени, %	51	61		63	76		54	50	
Инфекции, леченные антибио- тиками*	0,66	0,61	0,69	0,44	1	0,017	0,64	2,3	0,0059

Примечание. ТП — терапия поддержки. ИХТ — интенсивная химиотерапия; Ара-Ц — цитарабин; \* — рассчитано на 1 больного в год.

обработке были объединены результаты всех больных, получавших 5-Аза, независимо от того, получали его больные с самого начала или были переведены на него при неэффективности поддерживающей терапии. Это не позволило обнаружить различий в общей выживаемости [13].

Модификация критериев диагностики МДС [15] и стандартизация вариантов ответа [16, 17] послужили поводом для пересмотра результатов ряда исследований, выполненных CALGB, включая исследование 9221 [18]. Выведение из состава МДС таких морфологических категорий, как рефрактерная анемия с избытком бластов в трансформации (РАИБ-Т) и ХММОЛ [15], привело к снижению частоты общего ответа с 60 до 47%. Однако большее значение для практических целей имеет обнаружение таких закономерностей, как снижение тяжести гематологических осложнений по мере увеличения длительности терапии и постоянное улучшение качества ответа. Если после 4-го цикла было зарегистрировано 75% ответов, то после 6-го цикла — 90%. Увеличение продолжительности терапии не только повышало вероятность ответа, но и улучшало качество жизни [19].

В отличие от CALGB 9221 в исследовании AZA-001 были включены преимущественно больные промежуточного-2 и высокого риска по IPSS с диагнозами рефрактерная анемия с избытком бластов (РАИБ), РАИБ-Т и ХММОЛ [14]. Больные были рандомизированы на две терапевтические группы: 5-Аза и стандартную. Еще до рандомизации каждому больному выбирали один из трех вариантов стандартной терапии (поддерживающая терапия, малые дозы ци-

тарабина или стандартная химиотерапия "7 + 3"). Это позволило в дальнейшем сопоставить эффективность 5-Аза как со стандартной терапией в целом, так и с ее отдельными вариантами. В ходе исследования больной не мог быть переведен на другое лечение; применение эритропоэтинов не допускалось. Планировалось проведение не менее 6 циклов 5-Аза.

Основным результатом исследования AZA-001 является увеличение общей выживаемости больных МДС высокого риска при лечении 5-Аза (табл. 1). Назначение 5-Аза приводило к удлинению медианы выживаемости до 24,5 мес в сравнении с 15 мес при стандартной терапии (11,5 мес на поддерживающей терапии, 15,3 мес на малых дозах цитарабина и 15,7 мес на стандартной химиотерапии). Кроме того, терапия 5-Аза вдвое увеличила число больных, проживших более 2 лет (50,8 и 26,2% соответственно). Этому способствовало увеличение частоты полной и частичной ремиссии, удлинение периода до трансформации в ОМЛ и смерти. Все эти данные свидетельствуют о способности 5-Аза изменять естественное течение МДС.

При анализе отдельных видов стандартной терапии, наряду с ожидаемой низкой выживаемостью больных на поддерживающей терапии, было установлено, что терапия 5-Аза значительно эффективнее терапии малыми дозами цитарабина. В большинстве случаев лечение малыми дозами цитарабина было прервано из-за высокой частоты прогрессии и неприемлемой токсичности.

Наиболее частым осложнением в обоих исследованиях была миелосупрессия [13, 14]. Цитопения 3-й и 4-й степени была зарегистрирована преимущественно

щественно на первых циклах терапии, имела транзитный характер и обычно разрешалась к началу очередного цикла. Цитопения явилась причиной снижения дозы 5-Аза и удлинения интервала между циклами у 14 и 26% больных, соответственно [14]. Однако в ряде случаев разграничить цитопению как проявление МДС от цитостатических осложнений терапии было невозможно.

После публикации основных результатов исследования AZA-001 в 2009 г. интерес привлекли полученные данные, свидетельствующие об увеличении продолжительности жизни больных с крайне неблагоприятными вариантами МДС, что способствовало проведению дополнительного анализа [20—22]. Наиболее важными представлялись две проблемы: выбор варианта терапии низкой интенсивности: (5-Аза или малые дозы цитарабина) и определение возрастных ограничений для назначения 5-Аза.

Несмотря на простоту и доступность терапии малыми дозами цитарабина, P. Fenaux и соавт. [20] еще раз продемонстрировали несомненное преимущество 5-Аза в повышении выживаемости больных МДС с избыточным количеством костномозговых бластов. В основе данного феномена лежит гипометилирующее действие, присущее только 5-Аза, но не цитарабину [23]. Этим, вероятно, объясняется также эффективность 5-Аза у больных МДС с абберациями 7-й хромосомы [24].

Анализ результатов лечения больных ОМЛ старше 70 лет [21] и больных МДС высокого риска пожилого и старческого возраста [22] свидетельствует о том, что 5-Аза является препаратом выбора для пожилых больных. В первую очередь это относится к случаям, когда не может быть назначена стандартная индукционная химиотерапия (таких больных в исследовании AZA-001 было 86%). Особого внимания заслуживает тот факт, что, несмотря на отсутствие увеличения частоты ремиссий, терапия 5-Аза позволила достичь 2-летней выживаемости 50% пожилых больных. Данный эффект, в совокупности с уменьшением зависимости от переливаний эритроцитной массы, снижением частоты госпитализаций и укорочением их продолжительности, определяет не только клиническую, но и медико-социальную значимость терапии 5-Аза. R. Itzykson и соавт. [25] подтвердили высокую эффективность и безопасность 5-Аза у больных старше 80 лет.

Рассматривая улучшение выживаемости как цель терапии 5-Аза, следует отметить, что она ассоциирована с наступлением гематологического улучшения [26—29]. В свою очередь ответ на 5-Аза зависит от длительности терапии. Первые признаки гематологического улучшения можно зафиксировать уже после 2-го цикла терапии. У 52% больных качество ответа в дальнейшем не меняется, но у остальных 48% наилучший ответ, включая полную и частичную ремиссию, можно ожидать при продолжении терапии, вплоть до 12-го цикла [29]. Отсроченное развитие ответа обусловлено временем, которое необходимо для инкорпорации 5-Аза в ДНК и РНК и реэкспрессии генов-супрессоров опухоли [30, 31]. Предполагает-

ся, что в случае раннего ответа наблюдается низкий уровень метилирования и как следствие повышенная чувствительность бластных клеток к 5-Аза. Тем не менее, нельзя полностью исключить присутствие элемента цитостатического действия.

Планируя длительную терапию не только для достижения, но и сохранения наилучшего ответа, необходимо учитывать, что эрадикация клеток патологического клона не является обязательным условием эффективности 5-Аза. Хотя V. Najfeld и соавт. [32] констатировали увеличение продолжительности жизни больных при восстановлении нормального кариотипа или редукции числа клеток с хромосомными абберациями, персистенция цитогенетических аномалий или даже появление новых хромосомных повреждений не ухудшает показатели общей выживаемости [13, 33]. Длительная экспозиция МДС-клеток с 5-Аза в результате повторных циклов терапии приводит к модификации биологического фенотипа лейкозных клеток. В итоге темп прогрессирования замедляется, восстанавливается нормальное кроветворение, уменьшается потребность в переливаниях эритроцитов [14, 18, 32, 34]. Таким образом, МДС с высоким риском трансформации в ОМЛ удается перевести в "хроническую" болезнь. Дополнительным аргументом в пользу длительности терапии является значительное ухудшение выживаемости больных при потере ответа на 5-Аза [35].

Наряду с больными из группы высокого риска, 5-Аза эффективен у больных МДС из группы низкого риска [13, 36—38]. Примерно у 50% из них удается достичь ответа, ассоциированного с независимостью от трансфузий компонентов крови и увеличением выживаемости. Из-за отсутствия специальных проспективных рандомизированных исследований может возникнуть сомнение в целесообразности назначения азануклеозидов больным из группы низкого риска. Однако в такой ситуации необходимо учитывать транзитный характер ответа на большинство других препаратов [39]. Кроме того, по молекулярно-генетическим [40—43], гистологическим [44] и гематологическим параметрам [45—47] в группе благоприятного прогноза удается выделить больных с низкой выживаемостью. Выявить кандидатов для трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и/или для раннего назначения 5-Аза помогает шкала, предложенная G. Garsia-Manego и соавт. [48] для больных МДС из групп низкого и промежуточного-1 риска по IPSS (табл. 2).

Не менее привлекательным представляется использование 5-Аза для подготовки больных МДС к ТГСК. Проблема выбора циторедуктивной терапии перед ТГСК, также как целесообразность ее проведения, остается нерешенной [49]. Тем не менее о пользе предтрансплантационной терапии 5-Аза свидетельствуют следующие факты: 1) сопоставимость эффективности 5-Аза и комбинированной химиотерапии "7 + 3" [14]; 2) снижение частоты тяжелых токсических осложнений [50]; 3) модификация лейкозных клеток с повышением чувствительности

Таблица 2

**Шкала MDACC для определения прогноза у больных МДС из групп низкого и промежуточного-1 риска по IPSS (цит. по [50])**

Показатель	Балл	Риск	Балл	Общая выживаемость	
				медиана, мес	4-летняя, %
Возраст старше 60 лет	2	Низкий	0—2	80,3	65
Тромбоциты до $50 \cdot 10^9/\text{л}$	2				
Тромбоциты $50—200 \cdot 10^9/\text{л}$	1	Промежуточный	3—4	26,6	33
Изменения кариотипа	1				
Гемоглобин до 100 г/л	1	Высокий	5—7	14,2	7
Бластные клетки в костном мозге не менее 4%	1				

к препаратам режима кондиционирования и иммунной реакции "трансплантат против лейкоза" [49]; 4) отсутствие отрицательного влияния на отдаленные результаты аллогенной ТГСК [51, 52].

Неудобство амбулаторного использования схемы с введением препарата в течение 7 дней подряд способствовало разработке и апробации альтернативных режимов дозирования [53, 54]. В рандомизированном исследовании R. Lyons и соавт. [53] сравнили 3 схемы подкожного введения 5-Аза: "5—2—2" (по 75 мг/м<sup>2</sup> 5 дней, 2 дня перерыв и еще 2 дня по 75 мг/м<sup>2</sup>), "5—2—5" (по 50 мг/м<sup>2</sup> с 1-го по 5-й и с 8-го по 12-й дни цикла, 6-й и 7-й дни — перерыв) и "5" (по 75 мг/м<sup>2</sup> в течение 5 дней). Эффективность данных схем не отличалась от результатов исследования CALGB 9221. Не менее эффективным представляется и внутривенный способ введения 5-Аза по 75 мг/м<sup>2</sup> в сутки, даже при уменьшении до 5 числа дней введения [54, 55]. В то же время снижение суммарной дозы и частоты введений у больных МДС из группы низкого риска до 50 мг/м<sup>2</sup> 3 раза в неделю в течение 2 нед оказалось неудачным вариантом лечения [56].

Проблема выбора одного из двух гипометилирующих препаратов, 5-Аза или децитабина, для практического применения затруднена из-за отсутствия сравнительных исследований. В этом случае целесообразно воспользоваться результатами двух метаанализов [57—60]. Несмотря на анализ данных одних и тех же публикаций, использование разных статистических методик сопровождалось расхождением в оценке отдельных параметров. Вместе с тем заключение по такому принципиальному показателю как общая выживаемость было единодушным: 5-Аза эффективнее, чем децитабин [57, 60]. Вероятно, преимущества 5-Аза перед децитабином по показателю выживаемости связаны с тем, что 5-Аза встраивается одновременно как в ДНК, так и в РНК, что позволяет воздействовать на клетки независимо от клеточного цикла. Важную роль также может играть большее количество генов, подвергающихся гипометилированию под воздействием 5-Аза [8, 13, 14, 30, 61].

Несомненный интерес представляет возможность спрогнозировать эффективность 5-Аза у больных МДС из группы высокого риска. Французской группой по изучению МДС установлено снижение вероятности ответа в случае предшествующей терапии малыми дозами цитарабина, избыточного количества бластных клеток в костном мозге и изменений кариотипа. Ухудшение выживаемости было ассоциировано с повреждением кариотипа, соматическим статусом не менее 2 баллов по шкале ESOG, бластемией выше 15% и зависимостью от трансфузий донорских эритроцитов [26]. Однако в последующем эта же группа авторов установила, что вероятность ответа на 5-Аза зависит от варианта кариотипа и мутационного статуса гена *TET2* [62]. Учитывая низкую частоту мутации гена *TET2* у больных МДС, можно сделать заключение, что, по сути, только вариант кариотипа определяет вероятность ответа. Вместе с тем, неблагоприятный кариотип не всегда

сопровождается снижением частоты ответа [28] и ухудшением выживаемости [63]. Более того, у больных с изолированной делецией 7-й хромосомы ответ может сохраняться гораздо дольше, чем при других абберациях [64].

Предполагается, что низкий статус метилирования ДНК ассоциирован с высокой чувствительностью лейкозных клеток к 5-Аза и, как следствие, более высокой эффективностью терапии. Напротив, высокий уровень метилирования снижает вероятность ответа на азануклеозиды [8, 64]. Наряду с этим, изменение статуса метилирования (глобального и/или отдельных генов) и реэкспрессия генов-супрессоров опухоли в процессе терапии 5-Аза не всегда сопровождаются развитием ответа на лечение [30, 54, 56, 61, 64—66]. Нередко результаты изучения одного и того же гена носят противоречивый характер. Так, K. Raj и соавт. [64] независимо от варианта ответа не обнаружили изменения статуса метилирования гена *CDKN2B* на 7-й день 1-го цикла терапии. В то же время S. Goge и соавт. [30] продемонстрировали, что у ряда больных с ответом на 5-Аза наблюдается деметилирование промотерных областей гена *CDKN2B*. Не исключено, что более информативным может оказаться увеличение числа исследуемых генов-супрессоров опухоли [64, 67].

Анализ данных литературы позволяет сделать заключение о том, что 5-Аза незаменим для лечения большинства больных МДС и ОМЛ. Эффективность терапии 5-Аза зависит от соблюдения ряда условий. Помимо подготовки препарата для инъекции в соответствии с инструкцией, немаловажное значение приобретает соблюдение режима дозирования и проведение адекватной поддерживающей терапии. В этой связи представляется вполне оправданным воспользоваться рекомендациями европейских экспертов для больных МДС из групп высокого и низкого риска [68].

- Подкожное введение 5-Аза по 75 мг/м<sup>2</sup> в сутки в течение 7 последовательных дней каждые 28 дней.
- Проведение не менее 6 циклов.

- При достижении одного из вариантов ответа лечение должно быть продолжено до прогрессии МДС или ОМЛ.
  - Тщательный клинико-лабораторный мониторинг.
  - Модификация дозы и сроков введения при осложнениях. При необходимости предпочтительнее удлинение интервалов, чем снижение дозы.
  - Назначение Г-КСФ при фебрильной нейтропении или для вторичной профилактики после перенесенной тяжелой инфекции.
  - Вторичная профилактика фторхинолонами и/или антимикотиками после перенесенной инфекции.
- Следует отметить, что в ряде случаев возможно и профилактическое назначение антибиотиков, например, при внутривенном введении 5-Аза больным с абсолютным числом нейтрофилов менее  $1 \cdot 10^9/\text{л}$  [38].

Таким образом, 5-Аза является препаратом 1-й линии терапии для большинства больных МДС высокого риска и препаратом выбора для больных МДС из группы низкого риска. Способность 5-Аза увеличивать продолжительность жизни больных с крайне неблагоприятными вариантами МДС в сочетании с приемлемым профилем токсичности делает его незаменимым в случае невозможности проведения стандартных индукционных курсов химиотерапии. Выполнение условий проведения терапии позволяет предупредить развитие тяжелых осложнений и в полной мере раскрыть лечебный потенциал 5-Аза.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Грицаев С.В., Мартынкевич И.С., Аксенова В.Ю. Метилирование промотерных областей генов как один из механизмов лейкозогенеза и "мишень" для лекарственного воздействия при лечении больных миелоидными неоплазиями. *Вестн. гематол.* 2011; 2: 78—85.
2. Garcia-Manero G., Fenaux P. Hypomethylating agents and other novel strategies in myelodysplastic syndromes. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 516—523.
3. Herman J.G., Baylin S. B. Gene silencing in cancer in association with promoter hypermethylation. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 2042—2054.
4. Issa J.P. Epigenetic changes in the myelodysplastic syndrome. *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* 2010; 24(2): 317—330.
5. Rollison D.E., Howlander N., Smith M.T. et al. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001—2004, using data from the NAACCR and SEER programs. *Blood* 2008; 112: 45—52.
6. Sekeres M.A. The epidemiology of myelodysplastic syndromes. *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* 2010; 24: 287—294.
7. www. NCCN. com. Официальный сайт National Cancer Comprehensive Network.
8. Gore S.D. *In vitro* basis for treatment with hypomethylating agents and histone deacetylase inhibitors: can epigenetic changes be used to monitor treatment? *Leukemia Res.* 2009; 33 (suppl. 2): S2—S6.
9. Raj K., Mufti G.J. Azacitidine (Vidaza) in the treatment of myelodysplastic syndromes. *Ther. Clin. Risk. Manag.* 2006; 2: 377—388.
10. DeSimone J., Heller P., Hall L. et al. 5-Azacitidine stimulates fetal hemoglobin synthesis in anemic baboons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1982; 79: 4428—4431.
11. Ley T.J., DeSimone J., Noguchi C.T. et al. 5-Azacitidine increases gamma-globin synthesis and reduces the proportion of dense cells in patients with sickle cell anemia. *Blood* 1983; 62: 370—380.
12. Griffiths E.A., Gore S.D. DNA methyltransferase and histone deacetylase inhibitors in the treatment of myelodysplastic syndromes. *Semin. Hematol.* 2008; 45: 23—30.
13. Silverman L.R., Demakos E.P., Peterson B.L. et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the Cancer and Leukemia Group B. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 2429—2440.
14. Fenaux P., Mufti G., Hellstrom-Lindberg E. et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomized, open-label, phase III study. *Lancet Oncol.* 2009; 10: 223—232.
15. Vardiman J.W., Harris N.L., Brunning R.D. The World Health Organization classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002; 100: 2292—2302.
16. Cheson B.D., Bennet J.M., Kantarjian H. et al. Report of an international working group to standardize response criteria for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2000; 96: 3671—3674.
17. Cheson B.D., Greenberg P.L., Bennet J.M. et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood* 2006; 108: 419—425.
18. Silverman L.R., McKenzie D.R., Peterson B.L. et al. Further analysis of trials with azacitidine in patients with myelodysplastic syndrome: studies 8421, 8921, and 9221 by the Cancer and Leukemia Group B. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 3895—3903.
19. Kornblith A.B., Herndon J.E., Silverman L.R. et al. Impact of azacitidine on the quality of life of patients with myelodysplastic syndrome treated in a randomized phase III trial: a Cancer and Leukemia Group B study. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 2441—2452.
20. Fenaux P., Gattermann N., Seymour J.F. et al. Prolonged survival with improved tolerability in higher-risk myelodysplastic syndromes: azacitidine compared with low dose ara-C. *Br. J. Haematol.* 2010; 149: 244—249.
21. Fenaux P., Mufti G.J., Hellstrom-Lindberg E. et al. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 562—569.
22. Seymour J.F., Fenaux P., Silverman L.R. et al. Effects of azacitidine compared with conventional care regimens in elderly ( $\geq 75$  years) patients with higher-risk myelodysplastic syndromes. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2010; 76: 218—227.
23. Flotho C., Claus R., Batz C. et al. The DNA methyltransferase inhibitors azacitidine, decitabine and zebularine exert differential effects on cancer gene expression in acute myeloid leukemia cells. *Leukemia* 2009; 23: 1019—1028.
24. Ravandi F., Issa J.P., Garcia-Manero G. et al. Superior outcome with hypomethylating therapy in patients with acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome and chromosome 5 and 7 abnormalities. *Cancer* 2009; 115: 5746—5751.
25. Itzykson R., Thépot S., Achour B. et al. Azacitidine in MDS (including RAEB-t and CMML) in patients  $\geq 80$  years: results of the French ATU program. *Blood* 2009; 114: abstr. 1773.
26. Itzykson R., Thépot S., Quesnel B. et al. Prognostic factors for response and overall survival in 282 patients with higher-risk myelodysplastic syndromes treated with azacitidine. *Blood* 2011; 117: 403—411.
27. Moon J.H., Kim S.N., Kang B.W. et al. Predictive value of pre-treatment risk group and baseline LDH levels in MDS patients receiving azacitidine treatment. *Ann. Hematol.* 2010; 89: 681—689.
28. Müller-Thomas C., Schuster T., Peschel C., Götze K.S. A limited number of 5-azacitidine cycles can be effective treatment in MDS. *Ann. Hematol.* 2009; 88: 213—219.
29. Silverman L.R., Fenaux P., Mufti G.J. et al. Continued azacitidine therapy beyond time of first response improves quality of response in patients with higher-risk myelodysplastic syndromes. *Cancer* 2011; 117: 2697—2702.
30. Gore S.D., Baylin S., Sugar E. et al. Combined DNA methyltransferase and histone deacetylase inhibition in the treatment of myeloid neoplasms. *Cancer Res.* 2006; 66: 6361—6369.

31. *Herman J.G., Baylin S.B.* Gene silencing in cancer in association with promoter hypermethylation. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 2042—2054.
32. *Najfeld V., Scalise A., Odchimer-Reissig R., Silverman L.R.* The modulating effect of azacitidine on the cytogenetically tracked MDS clone impact survival. *Blood* 2004; 104: abstr. 1429.
33. *Gangatharan S.A., Carney D.A., Campbell L.J.* et al. Cytogenetic response is not a pre-requisite for clinical response in patients with myelodysplastic syndromes treated with azacitidine. *Eur. J. Haematol.* 2011; 87: 186—188.
34. *List A.F., Fenaux P., Mufti G.J.* et al. Effect of azacitidine on overall survival in higher-risk myelodysplastic syndromes without complete remission. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26 (suppl): abstr. 7006.
35. *Prebet T., Gore S.D., Esterni B.* et al. Outcome of high-risk myelodysplastic syndrome after azacitidine treatment failure. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 3322—3327.
36. *Musto P., Maurillo L., Spagnoli A.* et al. Azacitidine for the treatment of lower risk myelodysplastic syndromes. *Cancer* 2010; 116: 1485—1494.
37. *Grinblatt D.L., Narang M., Malone J.M.* et al. Treatment of patients with low risk myelodysplastic syndromes receiving azacitidine who are enrolled in AVIDA, a longitudinal patient registry. *Blood* 2008; 112: abstr. 1646.
38. *Lyons R.M., Cosgriff T., Modi S.* et al. Hematologic response to 3 alternative dosing schedules of azacitidine in patients with myelodysplastic syndromes. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 1850—1856.
39. *Garcia-Manero G.* Myelodysplastic syndromes: 2011 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am. J. Hematol.* 2011; 86: 491—498.
40. *Bejar R., Stevenson K., Abdel-Wahab O.* et al. Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 2496—2506.
41. *Felicita T., Weissinger E.M., Krauter J.* et al. IDH1 mutations in patients with myelodysplastic syndromes are associated with an unfavorable prognosis. *Haematologica* 2010; 95: 1668—1674.
42. *Patnaik M.M., Hanson C.A., Hodnefield J.M.* et al. Monosomal karyotype in myelodysplastic syndromes, with or without monosomy 7 or 5, is prognostically worse than an otherwise complex karyotype. *Leukemia* 2011; 25: 266—270.
43. *Haase D.* Cytogenetic features in myelodysplastic syndromes. *Ann. Hematol.* 2008; 87: 515—526.
44. *Della Porta M.G., Malcovati L.* Myelodysplastic syndromes with bone marrow fibrosis. *Haematologica* 2011; 96: 180—183.
45. *Kao J.M., McMillan A., Greenberg P.L.* International MDS risk analysis workshop (IMRAW)/IPSS reanalyzed: impact of cytopenias on clinical outcomes in myelodysplastic syndromes. *Am. J. Hematol.* 2008; 83: 765—770.
46. *Malcovati L., Della Porta M.G., Strupp C.* et al. Impact of the degree of anemia on the outcome of patients with myelodysplastic syndrome and its integration into the WHO classification-based Prognostic Scoring System. *Haematologica* 2011; 96: 1433—1440.
47. *Al Ameri A., Jabbour E., Garcia-Manero G.* et al. Significance of thrombocytopenia in myelodysplastic syndromes: associations and prognostic implications. *Clin. Lymph. Myel. Leuk.* 2011; 11(2): 237—241.
48. *Garcia-Manero G., Shan J., Faderl S.* et al. A prognostic score for patients with lower risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 2008; 22: 538—543.
49. *Грицаев С.В., Абдулкадыров К.М.* Некоторые аспекты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток больным миелодиспластическим синдромом (по данным литературы). *Вестн. гематол.* 2010; 2: 116—123.
50. *Kantarjian H., O'Brien S., Huang X.* et al. Survival advantage with decitabine versus intensive chemotherapy in patients with higher risk myelodysplastic syndrome. Comparison with historical experience. *Cancer* 2007; 109: 1133—1137.
51. *Field T., Perkins J., Huang Y.* et al. 5-Azacitidine for myelodysplasia before allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2010; 45: 255—260.
52. *Kim D.Y., Lee J.H., Park J.H.* et al. Feasibility of hypomethylating agents followed by allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with myelodysplastic syndrome. *Bone Marrow Transplant.* 2011; 11. doi:10.1038/bmt.2011.86.
53. *Lyons R.M., Cosgriff T.M., Modi S.S.* et al. Hematologic response to three alternative dosing schedules of azacitidine in patients with myelodysplastic syndromes. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 1850—1856.
54. *Martin M.G., Walgren R. A., Procknow E.* et al. A phase II study of 5-day intravenous azacitidine in patients with myelodysplastic syndromes. *Am. J. Hematol.* 2009; 84: 560—564.
55. *Uchida T., Ogawa Y., Kobayashi Y.* et al. Phase I and II study of azacitidine in Japanese patients with myelodysplastic syndromes. *Cancer Sci.* 2011; 102: 1680—1686.
56. *Sayar H., Chan R.J., Orschell C.M.* et al. Thrice weekly azacitidine does not improve hematological responses in lower-risk myelodysplastic syndromes: A study of the Hoosier Oncology Group. *Leukemia Res.* 2011; 35: 1108—1110.
57. *Gurion R., Vidal L., Gafter-Gvili A.* et al. 5-Azacitidine prolongs overall survival in patients with myelodysplastic syndrome — a systematic review and meta-analysis. *Haematologica* 2010; 95: 303—310.
58. *Herbst C., Bauer K., Kreuzer K.* Meta-analysis on hypomethylating agents in myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2010; 95: 342—343.
59. *Kumar A., List A.F., Hozo I.* et al. Decitabine versus 5-azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndrome: adjusted indirect meta-analysis. *Haematologica* 2010; 95: 340—342.
60. *Kumar A., List A.F., Mhaskar R., Djulbegovic B.* Efficacy of hypomethylating agents in the treatment of myelodysplastic syndromes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Blood* 2008; 112: abstr. 3632.
61. *Shen L., Kantarjian H., Guo Y.* et al. DNA methylation predicts survival and response to therapy in patients with myelodysplastic syndromes. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 605—613.
62. *Itzykson R., Kosmider J., Cluzeau T.* et al. Impact of TET2 mutations on response rate to azacitidine in myelodysplastic syndromes and low blast count acute myeloid leukemias. *Leukemia* 2011; 25: 1147—1152.
63. *Itzykson R., Thepot S., Eclache V.* et al. Prognostic significance of monosomal karyotype in higher risk myelodysplastic syndrome treated with azacitidine. *Leukemia* 2011; 25: 1207—1209.
64. *Raj K., John A., Ho A.* et al. CDKN2B methylation status and isolated chromosome 7 abnormalities predict responses to treatment with 5-azacytidine. *Leukemia* 2007; 21: 1937—1944.
65. *Fandy T.E., Herman J.G., Kerns P.* et al. Early epigenetic changes and DNA damage do not predict clinical response in an overlapping schedule of 5-azacytidine and entinostat in patients with myeloid malignancies. *Blood* 2009; 114: 2764—2773.
66. *Folloa M. Y., Finellib C., Mongiorgi S.* et al. Reduction of phosphoinositide-phospholipase C beta1 methylation predicts the responsiveness to azacitidine in high-risk MDS. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2009; 106: 16811—16816.
67. *Tran H.T.T., Kim H.N., Lee I.K.* et al. DNA methylation changes following 5-azacitidine treatment in patients with myelodysplastic syndrome. *J. Korean Med. Sci.* 2011; 26: 207—213.
68. *Fenaux P., Bowen D., Gattermann N.* et al. Practical use of azacitidine in higher-risk myelodysplastic syndromes: an expert panel opinion. *Leukemia Res.* 2010; 34: 1410—1416.

Поступила 16.11.11